

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-210	22-224	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Sex differences in the alcohol-mediated modulation of BLA network states. BLA ネットワーク状態のアルコール仲介性調節における性差			
<b>執筆者</b>			
DiLeo A, Antonoudiou P, Ha S, Maguire JL.			
<b>掲載誌</b>			
eNeuro. 2022; 9(4):ENEURO.0010-22.2022. doi: 10.1523/ENEURO.0010-22.2022.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール使用障害 ALD、扁桃体基底外側部、GABA <sub>A</sub> 受容体			35788104
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール(Alc)使用障害(ALD)には、全般性不安障害や大うつ病などの気分障害が高い割合で併存する。扁桃体基底外側部(BLA)は、気分障害とALDの両方に関与している脳領域である。パルブアルブミン(PV)陽性 GABA 作動性介在神経細胞(IN)を介した BLA ネットワーク(NW)/神経振動の調節は、恐怖や不安の行動表現を制御することが示されている。さらに、PV-INは、低濃度の Alc に感受性が高いδサブユニット含有 GABA<sub>A</sub> 受容体(GABA<sub>A</sub>R)を豊富に発現している。しかし、BLA-NW に対する Alc の影響は良く分かっていない。本研究は、Alc が BLA の PV-IN δ-GABA<sub>A</sub>R を介して、恐怖や不安行動に関連している BLA-NW を調節する可能性について検討した。また、δ-GABA<sub>A</sub>R の発現に卵巣ホルモンが影響することから、Alc 効果の性差についても検討した。</p> <p><b>方法:</b> 雄性(MM)および雌性(FM) C57BL/6J マウス(対照:WT)とδ-GABA<sub>A</sub>R 遺伝子欠損マウス(<i>Gabr</i><sup>-/-</sup>)を使用した。マウスへの Alc の急性曝露(AAE)は、1.0 g/kg を腹腔内投与して行った(対照:naive)。反復曝露(RAE)は、1.0 g/kg を5日間、腹腔内投与して行った。BLAの神経活動はBLAへ挿入した電極を用いて、局所集合電位を電気生理学法で測定して解析した。BLAのタンパク質発現はマウスから調製した切片を用いて免疫組織化学法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> AAEで、MM BLA内のβ波帯域パワーが低下した。一方、FMのAAEではγ波帯域パワーの低下が見られた。AAEは、BLA-NWをMMとFMで異なって調節していることが示唆される。Naive <i>Gabr</i><sup>-/-</sup>で、BLAの低γ波帯域パワーの増加が生じた。<i>Gabr</i><sup>-/-</sup>のAAEでnaiveと比べて、低γ波帯域パワーの低下が見られたが、FM <i>Gabr</i><sup>-/-</sup>でのAlcの効果は、FM WTと同様であった。GABA<sub>A</sub>R δサブユニットの欠損は、MMでのAlcのNW効果に影響を与えるが、FMではFM WTと同様のNW効果を生じることを示唆される。RAEで、MM WTでは曝露1日目から5日目でBLAの低γ波帯域、高θ波帯域、高γ波帯域パワーの変化が見られたが、MM <i>Gabr</i><sup>-/-</sup>ではこの変化は見られなかった。このことは、Alc曝露に対する経時的な適応でのδ-GABA<sub>A</sub>Rの役割を示している。FM WT、あるいはFM <i>Gabr</i><sup>-/-</sup>のRAEで、MMで見られたBLA神経振動での変化は見られなかった。RAEで、PVとPVでのδサブユニット発現が、MMと比べてFMで減少し、PV-INでのGABA<sub>A</sub>R δ発現での変化が性差とRAEへの応答性を仲介していることを示している。</p> <p><b>結論:</b> 本研究は、Alcは不安とALDの両方に関係するBLA-NW状態に直接影響を与えることを、初めて示した。本研究の結果は、AAEおよびRAEは、δ-GABA<sub>A</sub>Rが関与するBLA-NW状態をMMとFMで異なって調節(AlcのBLA-NW状態調節能力での性差)していることを示し、このことが、Alc摂取や併存する気分障害における性差に寄与していると考えられる。これらの結果は、感情状態に関するAlcの効果の仲介する新たな機序を示している。</p>			